

© В.И. Русин с соавт. Лечение кровотечений при циррозе печени

В.И. РУСИН¹, К.Е. РУМЯНЦЕВ¹, И.И. КОПОЛОВЕЦ¹, И.Б. КРАВЧУК²

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С В-КЛАССОМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»¹,Закарпатская областная клиническая больница имени Андрея Новака²,

Украина

Цель. Оценить эффективность разработанной тактики лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с В-классом цирроза печени по критериям Child-Pugh.

Материал и методы. В исследование включены 67 пациентов с В-классом цирроза печени и кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. Для остановки кровотечения применяли эндоскопическую склеротерапию, при неэффективности – зонд Блэкмора. Компонентами консервативного лечения были: вазоактивная терапия октреотидом или терлипрессином, вolemическая поддержка, антибиотики, растворы аминокислот, ингибиторы протонной помпы, этамзилат, викасол, лактулоза. Печеночную энцефалопатию лечили консервативно при I-II степени и альбуминовым перитонеальным диализом при III-IV.

Результаты. Применение эндоскопической склеротерапии позволило остановить кровотечение одномоментно у 53 (79%) пациентов. У остальных 14 (21%) использовали зонд Блэкмора. Из 53 пациентов, у которых эндоскопическая склеротерапия была эффективной, рецидив кровотечения в первые 5 суток развился у 13 (26%). У 9 гемостаз достигнут повторным сеансом эндоскопической склеротерапии, у 4 – применением зонда Блэкмора. Умерли 5 (9,4%) пациентов на фоне прогрессирования печеночной недостаточности. Летальность, рассчитанная на количество рецидивов – 38,5%. Из 14 пациентов, у которых зонд Блэкмора был применен изначально, рецидив возник у 8 (57,1%). У 6 из них кровотечение остановлено путем повторного применения эндоскопической склеротерапии. Умерло 8 (57,1%) пациентов. Летальность, рассчитанная у пациентов с рецидивом – 100%. Летальность в подгруппе консервативного лечения энцефалопатии составила 18%, при применении альбуминового перитонеального диализа – 23,5%.

Заключение. Эндоскопическая склеротерапия – эффективный способ лечения кровотечений (эффективность в 79% при первичной остановке и 71% при рецидиве) с умеренным количеством рецидивов – 26% и низкой летальностью – 9,4%. Альбуминовый перитонеальный диализ – безопасный и эффективный метод лечения печеночной энцефалопатии III-IV степени с летальностью 23,5%, которая достоверно не отличается от таковой у пациентов с I-II степенями.

Ключевые слова: цирроз печени, варикозные вены пищевода, кровотечение, печеночная энцефалопатия, эндоскопическая склеротерапия, альбуминовый перитонеальный диализ

Objectives. To evaluate the effectiveness of the treatment strategy of bleeding from the esophageal varices in patients with B-class liver cirrhosis according to Child-Pugh criteria.

Methods. 67 patients with B-class cirrhosis and bleeding from esophageal varices were included in the study. The endoscopic sclerotherapy was used to stop bleeding and in case of its ineffectiveness – the Blakemore tube was applied. Vasoactive therapy with octreotide or terlipressin, volumic resuscitation, antibiotics, solutions of aminoacids, proton pump inhibitors intravenously, menadione intramuscularly, lactulose appeared to be the components of the conservative treatment. Hepatic encephalopathy (I-II degree) was treated conservatively and albumin peritoneal dialysis was performed at III-IV degree.

Results. Endoscopic sclerotherapy stopped bleeding immediately in 53 (79%) of 67 patients. Blakemore tube was applied in the remaining 14 patients (21%). In 13 (26%) patients out of 53 endoscopic sclerotherapy was primary effective, recurrence of bleeding occurred within the first 5 days. In 9 of them it was stopped with the repeated session of endoscopic sclerotherapy, in 4 – with Blakemore tube. 5 (9,4%) patients died due to progression of the liver failure. Mortality calculated on the number of recurrences made up 38,5%. Recurrence took place in 8 (57,1%) out of 14 patients with Blakemore tube used initially. In 6 of them bleeding was stopped by the repeated endoscopic sclerotherapy. 8 (57,1%) patients died. Mortality calculated in patients with recurrences composed 100%. Mortality in the subgroup of the conservative treatment of encephalopathy made up 18%, in the case of the application of albumin peritoneal dialysis – 23,5%.

Conclusions. Endoscopic sclerotherapy is considered to be an effective method of bleeding treatment (an efficiency of 79% in primary haemorrhage stopping and 71% – at recurrence) with a moderate number of recurrences – 26% and a low mortality – 9,4%. Albumin peritoneal dialysis is considered to be a safe and effective treatment for hepatic encephalopathy of III-IV degree (23,5% mortality), which was not significantly different from that of patients with I-II degree.

Keywords: liver cirrhosis, esophageal varicose veins, bleeding, hepatic encephalopathy, endoscopic sclerotherapy, albumin peritoneal dialysis

Введение

В мире насчитывается около 2 миллиардов людей — носителей вирусного гепатита В. В 40-60% случаев вирусный гепатит В вызывает цирроз печени, осложненный портальной гипертензией [1]. От 40 до 50% смертей при циррозе печени (ЦП) обусловлены кровотечениями из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка [2]. Частота выявления ВРВ пищевода у пациентов циррозом печени варьирует от 25 до 80% и составляет в среднем 60% [2]. Увеличение размеров варикозных узлов происходит у 10-20% пациентов в течение года с момента первого обнаружения.

Актуальность проблемы лечения кровотечений из ВРВ пищевода и желудка обусловлена тем, что летальность при них достигает 30% и выше при первом кровотечении, возрастая до 80% при повторных [3]. В обобщениях данных рандомизированных исследований и мета-анализов по первичной остановке кровотечения из ВРВ пищевода утверждается, что эндоскопическая склеротерапия эффективна у 90% пациентов, использование зонда Блэкмора у 80-90% пациентов, применение октреотида у 90-97%, выполнение TIPS — у 90% [4, 5]. В случае классического полостного хирургического вмешательства летальность при этих кровотечениях возрастает до 90%. В большинстве клиник мира полостные оперативные вмешательства (деваскуляризация, транссекция, прошивания) не используются вообще, поскольку альтернативой им стало трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS), обеспечивающее остановку кровотечения в 87% случаев [4, 5].

Рецидив кровотечения в первые 5 суток возникает соответственно у 17-37% пациентов при использовании эндоскопической склеротерапии, у 50% — баллонной тампонады, 25% — октреотида, у 30% — при использовании TIPS [5]. Также относительно эндоскопической склеротерапии отмечается, что эндоскопическое лигирование не имеет преимуществ перед ней в плане остановки кровотечения, на процент остановленных кровотечений не влияют способ введения и выбор склерозирующего вещества [6, 7]. Использование зонда Блэкмора у 6-20% пациентов приводит к возникновению фатальных осложнений, связанных с неправильным его применением (пролежни и медиастинит) [6, 7]. Применение TIPS настолько дорого даже для развитых стран, что с целью улучшения

результатов лечения и достижения лучшего экономического эффекта его использование в последнее время резко ограничено. Наличие асцита, тромбоцитопении, гепаторенального синдрома и потребность в интубации являются относительными противопоказаниями, если TIPS в этих условиях все же применяется, то летальность достигает 60% [8, 9].

Единственным радикальным методом лечения портальной гипертензии и ее осложнений является трансплантация печени. В связи с несовершенством правовой базы и по финансовым соображениям этот способ используется менее своих возможностей, несмотря на наличие специалистов и соответствующих баз. Следовательно, именно для наших пациентов вопрос вторичной профилактики остается пока актуальным. Именно ее применение позволит продлить им жизнь, а некоторым — дожить до ортотопической трансплантации.

В связи с выше изложенным представляется необходимым и актуальными проведение исследований в области лечения и вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени.

Цель исследования: оценить эффективность разработанной тактики лечения кровотечений из ВРВ пищевода у пациентов с В-классом цирроза печени по критериям Child-Pugh.

Материал и методы

За период с 2002 по 2011 годы в хирургической клинике Закарпатской областной клинической больницы имени Андрея Новака пролечено 67 пациентов с В-классом ЦП и кровотечением из ВРВ пищевода (таблицы 1, 2).

Для остановки кровотечения из ВРВ применяли эндоскопическую склеротерапию. При

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст (лет)	Пол		Всего
	м	ж	
18-29	5	5	10 (14,9%)
30-39	11	7	18 (26,9%)
40-49	10	9	19 (28,4%)
50-59	5	8	13 (19,4%)
60-69	3	1	4 (6%)
70 и более	2	1	3 (4,4%)
Всего	36	31	67 (100%)

Таблица 2
**Сопутствующие заболевания
у пациентов с кровотечениями из варикозно
расширенных вен пищевода**

Нозология	Количество n=67
Ишемическая болезнь сердца	11 (16,4%)
Хронические обструктивные заболевания легких	7 (10,4%)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	7 (10,4%)
Узловая фибромиома матки	2 (3%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2 (3%)

этом для введения склерозирующего вещества использовали эндоскопический инъектор-иглу. В качестве склерозирующего вещества в начале нашего исследования использовали 2% полидоканол, он же — лауромакрогол 600. В связи с малодоступностью и высокой стоимостью полидоканола, а также отсутствием существенного различия его эффективности по сравнению с этиловым спиртом, с 2006 года в качестве склерозанта используем 35% или 96% растворы этилового спирта.

Применялись два способа введения склерозанта — интравазальный и паравазальный.

При четкой визуализации источника кровотечения инъекцию 96% раствора этилового спирта вводили непосредственно в место кровотечения — дефект в вене. Введение склерозанта непосредственно в место истечения крови позволяло избежать такого осложнения, как дополнительное кровотечение из места инъекции и обеспечивало почти мгновенный гемостатический эффект. Одновременно вводили 1-3 мл склерозирующего вещества, а затем осуществляли компрессию склерозированной вены эндоскопом течение 5 мин.

Если дефект в вене не могли визуализировать непосредственно, например, при подтекании свежей крови из-под тромба, то первую инъекцию осуществляли интравазально на 1-3 см ниже места кровотечения — ближе к эзофагокардиальному переходу, учитывая то, что приток крови к ВРВ пищевода происходит в направлении от желудка. Одновременно также вводили 1-3 мл склерозирующего вещества, после чего осуществляли компрессию вены гибким концом эндоскопа.

В случае невозможности визуализации источника кровотечения среди большого количества сгустков, несмотря даже на их отмывание и отсасывание, что нередко было при интенсивном истечении крови, соответственно невозможной становилась и интравазальная инъекция. В этой ситуации применяли 35% рас-

твор этилового спирта, вводимого паравазально. Введение осуществляли как можно ближе к вене с целью обеспечения ее экстравазальной компрессии. Паравазальную инъекцию осуществляли с обеих сторон от вены, обеспечивая тем самым замедление кровотока в ней.

После достижения гемостаза и тщательно-го отмывания и отсасывания сгустков считали необходимым осуществить склерозирование всех венозных стволов, которые могли быть визуализированы. Необходимость воздействия на все стволы доказана анатомически, поскольку известно о многочисленных горизонтальных венозных перетоках в подслизистом слое между вертикальными стволами ВРВ пищевода. Использовали интравазальный способ, вводя одномоментно по 2 мл склерозирующего вещества в каждую вену в области эзофагокардиального перехода (рис. 1). Затем такое же количество склерозанта вводили интравазально в каждую вену на 2,5 см и 5 см проксимальнее. Общее количество препарата не превышало 30 мл за сеанс.

Если первая инъекция склерозанта была выполнена интравазально, то сеанс заканчивали 5-минутной компрессией всех венозных стволов путем удержания эндоскопа в просвете пищевода. Перед этим обеспечивали полную эвакуацию воздуха из просвета желудка через эндоскоп.

В случаях если первая инъекция была паравазальной, инструментальную компрессию не осуществляли, зато дополнительно могли выполнить еще несколько паравазальных инъекций 35% раствора этилового спирта для усиления паравазальной компрессии венозных стволов и остановки неинтенсивных кровотечений из мест введения иглы.

Главным компонентом консервативного лечения кровотечения из ВРВ пищевода и же-

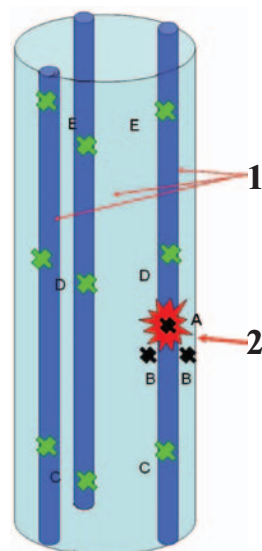


Рис. 1. Схематическое изображение последовательности инъекций при проведении склеротерапии ВРВ пищевода при кровотечении: 1 — стволы вен пищевода; 2 — место кровотечения. А — место первой инъекции при интравазальном введении; В — места первых инъекций при паравазальных инъекциях; С-Е — места последующих интравазальных инъекций

лудка была вазоактивная терапия. В качестве вазоактивных препаратов использовали октреотид или синтетический аналог вазопрессина — терлипессин. Содержимое ампулы октреотида — 100 мкг действующего вещества разводили в 200 мл физиологического раствора и вводили внутривенно с помощью инфузомата течение 4 часов. В течение первых суток инфузию инфузоматом осуществляли непрерывно, суточная доза октреотида составляла 600 мкг. Со следующих суток переходили на подкожное введение препарата в дозе 100 мкг каждые восемь часов. Введение продолжали до 5 суток. Содержимое 10 ампул терлипессина растворяли в 100 мл физиологического раствора и вводили внутривенно капельно в виде кратковременной инфузии 4 раза в сутки. Введение продолжали в течение 5 суток.

Следующим важным элементом в лечении пациентов была волемическая поддержка. Инфузионную терапию при кровотечениях из ВРВ пищевода и желудка планировали в условиях реаниматологического отделения в соответствии с современными протоколами оказания помощи при кровотечении из верхних отделов пищеварительного тракта. Обязательно осуществляли пункцию центральной вены для получения стабильного венозного доступа, инфузию при необходимости осуществляли в две вены.

Восполнение утраченного объема жидкости начинали так быстро, как это было возможно. Причем скорость восстановления утраченного объема превышала темпы кровопотери. Начинали инфузионно-трансфузионную терапию с переливания солевых растворов со скоростью до 100 мл/мин до повышения среднего артериального давления и стабилизации его на уровне не ниже 60 мм рт. ст. Предпочтение отдавали комплексным солевым растворам, с помощью которых можно было одновременно пополнить дефицит электролитов и компенсировать метаболический ацидоз. При использовании коллоидных растворов кровезаменителей их доля не превышала 50% от всего объема кровезаменителей, которые вводили пациенту.

Инфузионную терапию проводили с достаточно высокой объемной скоростью вливания (до 100 мл/мин) до стабилизации центрального венозного давления на уровне 8-12 см водного столба, а диуреза — на уровне 30 мл/ч, затем скорость инфузии уменьшали до 20-40 мл/мин.

Переливание свежемороженой плазмы проводили параллельно с вливанием кристаллоидов, учитывая существующий дефицит факторов свертывания крови у пациентов с циррозом печени. При этом обеспечивали гемодилюцию увеличением скорости вливания кристаллоидов.

Соотношение общих объемов перелитых свежемороженой плазмы и альбумина к объему перелитой эритроцитной массы составляло 3:1. Для трансфузии выбирали эритроцитную массу с короткими (до 3-5 суток) сроками хранения.

Критериями эффективности волемической реанимации были: систолическое артериальное давление выше 90-100 мм рт. ст., пульс — менее 90 уд/мин, почасовой диурез — более 1 мл/кг/ч, отсутствие гипотермии и акроцианоза.

Для коррекции метаболического ацидоза переливали 200-300 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната.

Учитывая механизм действия лактулозы в человеческом организме, мы считали возможным применение ее у наших пациентов для профилактики развития печеночной энцефалопатии при кровотечениях из ВРВ пищевода. Лактулоза не абсорбируется из просвета кишки в связи с отсутствием у человека необходимых ферментов. В толстой кишке лактулоза под влиянием кишечной флоры трансформируется в низкомолекулярные органические кислоты. Эти кислоты вызывают снижение pH в просвете кишки и через осмотический эффект — увеличение объема кишечного содержимого.

При печеночной энцефалопатии лечебный эффект лактулозы обусловлен угнетением роста протеолитических бактерий за счет увеличения количества ацидофильных бактерий (например, лактобактерий), смещения процессов гниения и брожения в сторону брожения и трансформации аммиака в ионизированную форму благодаря подкислению содержимого кишечника. Ионизированная форма аммиака не всасывается из просвета кишки, что также обеспечивает профилактику энцефалопатии. Также доказано, что низкий pH стимулирует утилизацию бактериями аммиака для синтеза протеина.

Режим применения — 30-40 мл перорально 3 раза в сутки. При невозможности перорального применения лактулозу в той же дозе вводили в просвет желудка через зонд Блэкмора. При отсутствии зонда и невозможности перорального приема 60 мл лактулозы разводили в 200 мл воды и вводили в виде клизмы в прямую кишку после выполнения очистительных клизм и эвакуации остатков крови. Показателем эффективности был самостоятельный стул 3-4 раза в сутки.

Также с целью профилактики и лечения печеночной энцефалопатии применяли антибиотики. Применение антибактериальных препаратов приводит к селективной деконтаминации толстой кишки, соответственно — подавляет процессы гниения в ней и, тем самым, уменьшает количество аммиака и других

нитровеществ, способных вызвать энцефалопатию. Также уменьшается вероятность развития бактериальной транслокации из просвета толстой кишки в асцитическую жидкость и в портальный бассейн, прекращается колонизация тонкой кишки патогенной микрофлорой. Таким образом, уменьшается вероятность возникновения асцит-перитонита и других инфекционных осложнений. Кроме того, исследования некоторых авторов доказывают роль бактериальной инфекции как триггерного фактора развития первичного кровотечения из ВРВ пищевода и желудка и его раннего рецидива [10].

В связи с отсутствием зарегистрированных препаратов широкого спектра действия, которые не всасываются из кишечника (рифаксимин), мы использовали комбинацию ципрофлоксацина и орнидазола. Ципрофлоксацин, как и орнидазол выделяются почками, следовательно коррекции их дозы при печеночной недостаточности не требуется. Ципрофлоксацин вводили в дозе 200 мг в/в капельно дважды в сутки. Орнидазол применяли в дозе 500 мг в/в капельно один раз в сутки. Введение осуществляли в течение 5 суток. По показаниям (пневмония, инфекционные осложнения, асцит-перитонит) введение могли продолжать до 14 суток.

Следующим компонентом терапии и профилактики печеночной энцефалопатии были растворы аминокислот. Необходимость применения растворов аминокислот при хронической печеночной недостаточности с печеночной энцефалопатией доказана многими исследованиями [10]. Однако до сих пор продолжаются дискуссии относительно преимуществ и недостатков аминокислотных смесей перед моно растворами одной аминокислоты. Также не решен вопрос относительно преимуществ лечебных эффектов аминокислот с разветвленной боковой цепью и необходимости обеднения растворов по содержанию аминокислот с ароматическим кольцом.

В клинической практике мы использовали готовые поликомпонентные растворы аминокислот. L-формы аминокислот этих растворов обеспечивали возможность их прямого включения в процесс синтеза белка. Содержание в препарате условно заменимых аминокислот (L-аргинина и L-гистидина) обеспечивало ликвидацию их дефицита, который нередко наблюдается при печеночной недостаточности. L-аргинин выступал как субстрат в цикле синтеза мочевины и способствовал снижению выраженности гиперамониемии. Введение L-аланина и L-пролина способствовало уменьшению потребности организма в глицине и способствовало снижению выработки аммиака,

поскольку глицин активно дезаминируется с высвобождением ионов аммония. Введение L-изолейцина, L-лейцина и L-валина — незаменимых аминокислот с разветвленной боковой цепью не только способствовало устранению энергетического и пластического дефицита в периферических тканях, но и снижало поступление ароматических аминокислот в ЦНС.

Снижение агрессивности кислотно-пептического фактора желудка обеспечивали применением ингибиторов протонной помпы. Применяли такие препараты, как омепразол, пантопразол и эзомепразол. Уменьшения желудочной секреции снижало вероятность растворения тромбов в участках ВРВ, снижая тем самым вероятность развития рецидива.

Для воздействия на систему гемостаза применяли викасол. Его вводили внутримышечно по 2 мл дважды в сутки. С целью стимуляции тромбоцитарного звена гемостаза и влияния на сосудистую стенку использовали этамзилат, который уменьшает образование в эндотелии сосудов простациклина. Это способствует повышению адгезии, а затем и агрегации тромбоцитов, что, в конечном счете, приводит к остановке или уменьшению кровотечения. Этамзилат стимулирует образование новых тромбоцитов из мегакариоцитов и выход их из депо, ускоряет образование тканевого тромбопластина, способствует увеличению скорости образования первичного тромба в месте поражения и усилению его ретракции. Препарат усиливает образование в стенке капилляров мукополисахаридов с большой молекулярной массой, повышает резистентность капилляров, нормализует проницаемость последних при патологических процессах и улучшает микроциркуляцию. Вводили внутривенно 4 мл 12,5% раствора каждые 6 часов.

Печеночную энцефалопатию оценивали по критериям West Haven, причем, в связи с тяжестью состояния пациентов, ограничивались, только критериями интеллектуально-поведенческого статуса:

Степень 0 — изменений нет.

Степень 1 — невнимательность, невозможность сосредоточиться, эйфория или возбуждение, нарушение концентрации внимания, нарушение способности к счету (сложение).

Степень 2 — летаргия или апатия, минимальная дезориентация в месте и времени, изменения личности, неадекватное поведение, нарушение способности к счету (вычитание).

Степень 3 — спутанность сознания, заторможенность вплоть до ступора, но доступность для языкового контакта, выраженная дезориентация.

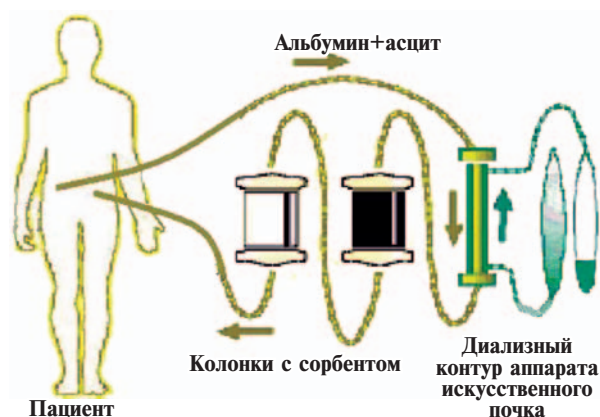


Рис. 2. Схема альбуминового перитонеального диализа

При наличии энцефалопатии I-II степени применяли комплекс консервативной терапии. В случае печеночной энцефалопатии III-IV степени методом выбора в лечении был альбуминовый перитонеальный диализ (АПД). АПД – методика лечения острой и хронической печеночной недостаточности, разработанная в хирургической клинике Ужгородского национального университета (патент Украины № 20040806756). Ключевым моментом этой технологии является перенос через брюшину, как высокопроницаемую диализную мембрану, токсинов, имеющих сродство с альбумином из крови на акцептор. Акцептором выступает донорский человеческий альбумин, смешанный с асцитической жидкостью пациента, циркулирующей в замкнутом контуре. Водорастворимые низкомолекулярные вещества выделяются по градиенту концентрации, как при диализе (рис. 2).

Для оценки эффективности как альбуминового перитонеального диализа, так и комплекса консервативного лечения анализировали динамику биохимических показателей сыворотки крови в подгруппах из 10 пациентов с применением консервативной терапии и альбуминового перитонеального диализа.

Обработку данных проводили с использованием программы Microsoft® Office Excel 2003. Оценка различий величин средних значений двух выборок, распределенных по нормальному закону, проводили с использованием t-критерия. Сравнение двух процентных долей (выжили-умерли, был рецидив – не было рецидива) между выборками, зависимыми

или независимыми, если их сумма равнялась 100%, осуществляли с помощью коэффициента углового преобразования Fisher. Во всех вычислениях уровень статистической значимости принят за 0,05.

Результаты

Применение эндоскопической склеротерапии позволило остановить кровотечение одномоментно у 53 (79%) пациентов из 67. У остальных 14 пациентов в связи с неэффективностью эндоскопической склеротерапии с целью остановки кровотечения мы применили зонд Блэкмора.

По тяжести кровотечения пациенты распределились следующим образом (таблица 3).

При оценке достоверности различий по критерию Fisher обнаружено, что в подгруппе пациентов, где эффективным стало только использование зонда Блэкмора, доля пациентов с тяжелым кровотечением была достоверно в 1,8 раза выше ($\phi^*_{эм} = 1,924$), чем в подгруппе, где кровотечение было остановлено эндоскопической склеротерапией.

Осложнения, которые мы наблюдали у пациентов после склеротерапии, во всех случаях были «малыми», соответственно они не требовали отдельного дополнительного лечения или увеличения продолжительности пребывания пациента в стационаре (таблица 4). Оценку осложнений проводили только у пациентов в подгруппе с эффективной эндоскопической склеротерапией, несмотря на то, что ее использовали как первичную попытку гемостаза и в подгруппе пациентов с зондом Блэкмора. Однако после применения зонда изменения слизистой пищевода могли быть обусловлены именно зондом, а не склеротерапией собственно.

Из 53 пациентов, у которых была эффективной эндоскопическая склеротерапия, в течение первых 5 суток рецидив кровотечения возник у 13 (26%). У 9 из них рецидив кровотечения остановлен повторным сеансом эндоскопической склеротерапии, у 4 – применением зонда Блэкмора. Умерли 5 пациентов на фоне прогрессирования печеночной недостаточности. Ни один из них не умер от продолжающегося кровотечения. Летальность в подгруппе составила 9,4%, рассчитанная на количество пациентов

Таблица 3

Распределение пациентов по тяжести кровотечения		
Тяжесть кровотечения	Эндоскопическая склеротерапия	Зонд Блэкмора
Легкая степень	10 (18,9%)	2 (14,3%)
Средняя степень	24 (45,3%)	3 (21,4%)
Тяжелая степень	19 (35,8%)	9 (64,3%)

Таблица 4

Виды и частота осложнений после склеротерапии			
Способ введения		Интравазально (n=19)	Комбинировано (n=34)
Местные	эрозии пищевода	5	18
	язвы пищевода	11	12
	стриктуры	—	1
Регионарные	боль за грудиной	8	11
	пневмония	—	—
Системные	гипертермия	10	20
			Всего
			23 (43,4%)
			23 (43,4%)
			1 (1,9%)
			19 (35,8%)
			—
			30 (56,6%)

с рецидивом кровотечения, — 38,5% (рис. 3).

Из 14 пациентов, у которых зонд Блэкмора был применен как способ первичной остановки кровотечения, рецидив в течение первых 5 суток наблюдения развился у 8 (57,1%). У 6 из них кровотечение остановлено повторно путем применения эндоскопической склеротерапии. Эффективность эндоскопической склеротерапии на 2-5 сутки при том, что она была неэффективна при первичной остановке кровотечения, можно объяснить применением вазоактивных препаратов и комплексной консервативной гемостатической терапией. У других 2 пациентов применение зонда Блэкмора вынужденно продолжили на двое суток. В этой подгруппе умерли 8 пациентов также на фоне прогрессирования печеночной недостаточности. Летальность в подгруппе составила 57,1%, рассчитанная среди пациентов с рецидивом, — 100% (рис. 4).

При сравнении по критерию Fisher различия частоты рецидивирования кровотечения между подгруппами, где эффективной

была эндоскопическая склеротерапия, и где первичный гемостаз был достигнут применением зонда Блэкмора, обнаружено, что она достоверно отличалась ($\phi^*_{\text{эмп}} = 2,253$ (при $\phi^* = 1,64$ при $p < 0,05$)). В подгруппе, где остановка кровотечения была осуществлена применением зонда Блэкмора, кровотечения в первые 5 суток рецидивировали в 2,2 раза чаще.

При таком сравнении показателей летальности между подгруппами обнаружена также достоверная разница ($\phi^*_{\text{эмп}} = 3,627$ (при $\phi^* = 1,64$ при $p < 0,05$)), летальность была выше более чем в 6 раз. Можно сделать вывод, что у пациентов с В-классом цирроза печени отсутствие гемостатического эффекта от эндоскопической склеротерапии является отрицательным прогностическим признаком.

Общая летальность в группе пациентов с В-классом цирроза печени составила 19,4% (13 пациентов), летальность, исчисляемая среди пациентов с рецидивом кровотечения — 62%.

Из 67 пациентов с прогностическим клас-

Рис. 3. Результаты лечения пациентов в первые 5 суток при эффективной эндоскопической склеротерапии



Рис. 4. Результаты лечения пациентов в первые 5 суток при неэффективности эндоскопической склеротерапии



сом В по критериям Child-Pugh у всех 67 отмечали признаки печеночной энцефалопатии различной степени выраженности по интеллектуально-поведенческими критериям West Haven (таблица 5).

У пациентов комплекс консервативной терапии печеночной недостаточности применили у 46 пациентов с I и II степенью энцефалопатии. Из 21 пациента с III-IV степенью АПД удалось применить только у 17 по техническим причинам или в связи с отказом от процедуры, соответственно у 4 пациентов с III степенью энцефалопатии также применили комплекс консервативной терапии печеночной недостаточности.

Динамика биохимических показателей сыворотки крови в подгруппах из 10 пациентов с применением консервативной терапии и альбуминового перитонеального диализа представлена в таблицах 6, 7.

Как видно из таблиц, положительной динамики удалось достичь как при применении комплексного консервативного лечения, так и при применении альбуминового перитонеального диализа.

В то же время, данные таблицы 7 демонстрируют, что пациенты с III-IV степенью печеночной энцефалопатии на начальном этапе, еще до применения лечения, были с достоверно худшими исходными показателями. В процессе лечения уже на третьи сутки при сравнении

Таблица 5

Распределение пациентов по степеням печеночной энцефалопатии	
Степень энцефалопатии	n=67
I	21 (31,3%)
II	25 (37,3%)
III	13 (19,4%)
IV	8 (12%)

средних величин достоверных различий между показателями в группе с альбуминовым перитонеальным диализом и консервативным лечением не найдено. Следовательно, скорость динамики улучшения отдельных показателей сыворотки крови у тяжелых пациентов была не хуже таковой у пациентов с заведомо лучшими прогнозируемыми результатами лечения.

Конечным критерием оценки эффективности применения комплекса консервативной терапии и альбуминового перитонеального диализа был показатель летальности (таблица 8).

В подгруппе пациентов, к которым было применено комплексное консервативное лечение, умерли 9 пациентов, причем у 6 из них диагностировали I-II степень энцефалопатии, у других 3 – III степень. Итак, общая летальность в подгруппе в срок до 5 суток составила 18%. Следует заметить, что из 4 пациентов с III степенью печеночной недостаточности, к которым применили консервативное лечение, умерли трое.

Из 17 пациентов, к которым применили

Таблица 6

Динамика концентрации некоторых показателей крови у пациентов с I-III степенью печеночной энцефалопатии, у которых применили комплекс консервативной терапии (M±σ)

Параметр	До начала лечения	Сроки лечения (сутки)		
		1	3	5
Общий билирубин (мкмоль/л)	94,38±35,88	89,9±35,60*	80,46±33,7	65,38±29,0*
Креатинин (мкмоль/л)	99,4±19,6	89,6±18,70	78,3±18,3*	67,19±19,4*
Мочевина (ммоль/л)	7,4±4,6	5,31±1,50	5,01±1,0	4,9±1,07
Протромбиновый индекс (%)	47,1±2,9	40,2±2,4	59,3±11,2	62,2±23,2
Алананинаминотрансфераза (ммоль/час×л)	3,92±1,07	3,11±0,68	2,94±0,85*	1,66±0,37*
Аспаратаминотрансфераза (ммоль/час×л)	4,4±1,15	4,3±0,55	2,71±1,07	2,08±0,71

* – значения достоверно отличаются от показателей в начале лечения по t-критерию при p<0,05

Таблица 7

Динамика концентрации некоторых показателей крови у пациентов с III-IV степенью печеночной энцефалопатии, у которых применили альбуминовый перитонеальный диализ (M±σ)

Параметр	До начала лечения	Срок лечения (сутки)		
		1	3	5
Общий билирубин, (мкмоль/л)	138,25±65,4	94,13±47,19	101,27±64,3	84,25±43,1*
Креатинин, (мкмоль/л)	214,5±162,13	202,88±124,3	169,5±72,8	133,13±48,15*
Мочевина, (ммоль/л)	18,38±1,63	16,63±1,5	10,38±1,03	8,13±0,9
Протромбиновый индекс, (%)	38,9±1,4	37,9±1,4	48,4±1,4	51,2±2,6*
Аланинаминотрансфераза (ммоль/час×л)	4,25±0,48	4,11±0,17	2,89±0,55	2,31±0,5
Аспаратаминотрансфераза (ммоль/час×л)	6,6±1,52	5,77±1,12	4,74±0,93	3,13±0,54

* – значения достоверно отличаются от показателей в начале лечения по t-критерию при p< 0,05

Таблица 8

**Летальность в подгруппах с разными способами
лечения печеночной энцефалопатии**

Вид лечения	Степень печеночной энцефалопатии								Всего	
	I		II		III		IV			
	n	умерли	n	умерли	n	умерли	n	умерли	n	умерли
Комплексное консервативное лечение	21	3	25	3	4	3	—		50	9 (18%)
Альбуминовый перитонеальный диализ	—	—	—	—	9	1	8	3	17	4 (23,5%)

альбуминовый перитонеальный диализ, умерли 4, что составило 23,5%. Общая летальность в срок наблюдения до 5 суток составила 19,4%.

При проверке достоверности различий показателей летальности установлено, что различие показателей летальности в подгруппе с консервативным лечением и с применением альбуминового перитонеального диализа является недостоверным по критерию Фишера ($\phi^*_{\text{эмп}} = 0,484$, при $\phi^* = 1,64$ при $p < 0,05$).

При анализе показателей можно сделать вывод о высокой эффективности альбуминового перитонеального диализа в улучшении результатов лечения пациентов с кровотечениями из ВРВ в острый период кровотечения. Применение альбуминового перитонеального диализа позволило у пациентов с крайне тяжелым исходным состоянием достичь результатов, не худших, чем у пациентов с лучшим исходным состоянием.

Обсуждение

Таким образом, из полученных результатов вытекают определенные обобщения. При кровотечении тяжелой степени вероятность эффективной эндоскопической склеротерапии в первичной остановке кровотечения достоверно в 1,8 раза ниже, чем при кровотечении легкой степени. Следует заметить, что тяжесть кровопотери — понятие клиничко-лабораторное, оно не связано непосредственно со скоростью истечения и интенсивностью струи, которые зачастую мешают эндоскописту при выполнении склеротерапии. Итак, казалось бы, тяжесть кровотечения, как интегральный показатель, а не локальный, на эффективность эндоскопической склеротерапии влиять бы не должна. Однако между подгруппами, где эндоскопическая склеротерапия была эффективна и где эффективной была установка зонда Блэкмора, выявлена достоверная разница в частоте возникновения рецидива в первые 5 суток ($\phi^*_{\text{эмп}} = 2,256$ при $\phi^* = 1,64$), она была выше в 2,2 раза в подгруппе с зондом.

Также впечатляющей была разница в ле-

тальности между этими подгруппами. Летальность в подгруппе с зондом Блэкмора была достоверно ($\phi^*_{\text{эмп}} = 3,627$ при $\phi^* = 1,64$) в 6 раз выше, чем в подгруппе с эффективной эндоскопической склеротерапией. Таким образом, в условиях специализированной клиники неэффективность эндоскопической склеротерапии при первичной остановке кровотечения является весомым прогностическим фактором наступления летального исхода. Также весомым прогностическим фактором наступления летального исхода следует считать рецидив кровотечения.

С другой стороны — эндоскопическая склеротерапия является эффективным методом первичной остановки кровотечения из ВРВ пищевода у пациентов с В-классом цирроза печени с первичной эффективностью у 79% пациентов и эффективностью при рецидиве — 71,4%. На фоне использования комплекса консервативного лечения эндоскопическая склеротерапия может быть эффективной при рецидиве, даже если она не была эффективна первично.

Применение зонда Блэкмора обеспечивает только временную остановку кровотечения. Отсутствие летальности у определенного количества пациентов после его применения следует отнести на счет общего с комплексом консервативного лечения взаимодействия.

Альбуминовый перитонеальный диализ при применении его у пациентов с III-IV степенями печеночной энцефалопатии осуществляет достоверное положительное влияние на биохимические показатели крови, уменьшая уровень билирубина, креатинина и увеличивая протромбиновый индекс. Применение альбуминового перитонеального диализа у пациентов с III-IV степенями печеночной энцефалопатии улучшает обменные процессы с эффектом, достоверно не отличающимся от такового у пациентов с I-II степенью энцефалопатии, исходное состояние которых прогностически лучше.

Показатель летальности в подгруппе пациентов, у которых применили альбуминовый перитонеальный диализ, достоверно не отличался

от такового у пациентов, которым проводился только комплекс консервативного лечения, причем исходное состояние последних было значительно легче.

Выводы

1. Эндоскопическую склеротерапию следует признать эффективным способом лечения кровотечений у пациентов с В-классом цирроза печени с эффективностью в 79% при первичной остановке и 71% при рецидиве кровотечения с умеренным количеством рецидивов — 26% и низкой летальностью — 9,4%.

2. Альбуминовый перитонеальный диализ следует считать безопасным и эффективным методом лечения печеночной энцефалопатии III-IV степени у пациентов с В-классом цирроза печени и кровотечением из ВРВ пищевода, сопровождающимся летальностью от 23,5% до 46,2%, которая достоверно не отличается от таковой у пациентов с I-II степенями печеночной энцефалопатии.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Звягинцева Т. Д. Хронические диффузные заболевания печени: патогенетические подходы к лечению / Т. Д. Звягинцева, С. В. Глушенко // Здоров'я України. — 2010. — № 1. — С. 46–47.
2. Декомпенсаций цирроз печінки / В.І. Русин [та н.]. — Ужгород : ВЕТА-Закарпаття, 2006. — 232 с.
3. Портальная гипертензия и ее осложнения / В. В. Бойко [и др.] ; под общ. ред. В. В. Бойко. — Харьков : ФОП Мартиняк, 2008. — 335 с.

Русин В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней медицинского факультета ГВУЗ «Ужгородский национальный университет».

Румянцев К.Е., к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней медицинского факультета ГВУЗ

4. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension / R. de Franchis // J Hepatol. — 2010. — Vol. 6. — P. 1010–16.

5. Sass D. A. Portal hypertension and variceal hemorrhage / D. A. Sass, K. B. Chopra // Med Clin North Am. — 2009 Jul. — Vol. 93, N 4. — P. 837–53. vii-viii. Review.

6. Samonakis D. N. Management of portal hypertension / D. N. Samonakis, C. K. Triantos, U. Thalheimer // Postgrad Med J. — 2004 Nov. — Vol. 80, N 949. — P. 634–41.

7. Yan B. M. Emergency management of bleeding esophageal varices: drugs, bands or sleep? / B. M. Yan, S. S. Lee // Can J Gastroenterol. — 2006 Mar. — Vol. 20, N 3. — P. 165–70.

8. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis / G. Garcia-Tsao [et al.] // Hepatology. — 2007 Sep. — Vol. 46, N 3. — P. 922–38.

9. Portal hypertension and its complications / A. J. Sanyal [et al.] // Gastroenterology. — 2008 May. — Vol. 134, N 6. — P. 1715–28.

10. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до печенкової недостатності / В. І. Русин [та ін.]. — Ужгород : Карпати, 2011. — 360 с.

Адрес для корреспонденции

88018, Украина, г. Ужгород,
ул. Победы, д. 22,
Закарпатская областная
клиническая больница им. А. Новака,
ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»,
кафедра хирургических болезней
медицинского факультета,
тел.моб.: +380 50 950-95-84,
тел. раб.: +380 31 261-35-70,
e-mail: rusinkafedra@gmail.com,
Русин Василий Иванович

Сведения об авторах

«Ужгородский национальный университет».

Кополовец И.И., аспирант кафедры хирургических болезней медицинского факультета ГВУЗ «Ужгородский национальный университет».

Кравчук И.Б., врач-эндоскопист Закарпатской областной клинической больницы им. Андрея Новака.

Поступила 27.11.2012 г.